

Bestimmung der Bromidwerte im menschlichen Haar

von

Mohamed El-Mallah

aus

Assiut/Ägypten

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. Dr. E. Weinig

Bestimmung der Bromidwerte im menschlichen Haar

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Mohamed El-Mallah
aus
Assiut/Ägypten

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

Bestimmung der Bromidwerte im menschlichen Haar

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Höheren Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. Dr. H. Pauly

Referent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 20. 2. 1973

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	5
B. ALLGEMEINER TEIL	7
I. Abbau von bromhaltigen Medikamenten	7
II. Ablagerung von Bromiden in den Haaren	11
III. Anatomie der Haare	13
IV. Haarwechsel und Haarwachstum	17
V. Haarkleidveränderungen	20
1) als Symptom interner Störungen	20
2) als Hinweis auf Vergiftungen	20
C. EXPERIMENTELLER TEIL	
I. Quantitative Bestimmung des Bromids	23
nach der Methode von KISSER	
1) Prinzip der Methode	23
2) Reagenzien	24

3) Arbeitsvorschrift	24
----------------------	----

II. Bestimmung des Bromidgehaltes im menschlichen Haar	26
---	----

D. DISKUSSION	31
---------------	----

E. ZUSAMMENFASSUNG	33
--------------------	----

F. LITERATURVERZEICHNIS	34
-------------------------	----

A. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

In den letzten Jahren hat die Zahl der Vergiftungen mit bromhaltigen Harnstoffderivaten wie Carbromal und Bromisoval stark zugenommen. RUSCHE (1973) hat das an das Institut für Rechtsmedizin der Universität Erlangen - Nürnberg eingesandte Untersuchungsmaterial aus den Jahren 1966 - 1971 ausgewertet und mit den Untersuchungen von HILBERT (1967) verglichen. Die Vergiftungen mit bromhaltigen Harnstoffderivaten stieg von 0 Fällen im Jahre 1966 auf 97 Fälle im Jahre 1971 an. Dies entspricht einer Steigerungsrate von 22 %. Dagegen sank die Anzahl der Naludarvergiftungen von 38 im Jahre 1966 auf 0 im Jahre 1970 und 1971 und die der Barbituratvergiftungen im gleichen Zeitraum von 88 auf 26.

In den Jahren 1966 - 1971 wurden bei 92 Personen erhöhte Bromidwerte festgestellt. Hiervon hatten etwa 74 % Werte über 10 mg% und 25 % aller Fälle Werte über 50 mg%. Bromidwerte über 50 mg% sind auf regelmäßige Aufnahme bzw. Mißbrauch mit bromhaltigen Medikamenten zurückzuführen.

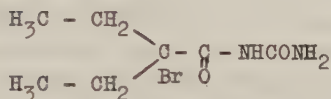
MACHBERT berichtete erstmals 1969 über die Ablagerung von Bromiden in den Haaren. So kann eine regelmäßige Aufnahme bromhaltiger Medikamente durch Bestimmung des Bromidgehaltes in den Haaren nachgewiesen werden.

Das Ziel dieser Arbeit lag darin, von einer größeren Zahl von Personen den Bromidgehalt in den Haaren zu bestimmen. Auch sollte festgestellt werden, in welchem Bereich die Bromidnormalwerte der Kopfhare liegen.

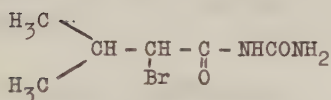
B. ALLGEMEINER TEIL

I. Abbau von bromhaltigen Harnstoffderivaten

Erst in den letzten 15 Jahren wurde der Abbau der bromhaltigen Harnstoffderivate Carbromal (2-Brom-2-äthylbutyrylcarbamid) und Bromisoval (2-Brom-3-methylbutyrylcarbamid) im menschlichen Organismus eingehend untersucht.

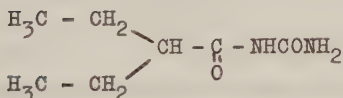


Carbromal, Adalin^R
2-Brom-2-äthylbutyrylcarbamid



Bromisoval, Bromural^R
2-Brom-3-methylbutyrylcarbamid

Bei mehreren Adalinvergiftungen mit tödlichem Ausgang isolierten TAMMINEN und ALHA (1959) aus Harn und Organen als Abbauprodukt den bromfreien Metaboliten 2-Äthylbutyrylcarbamid. CURRY (1960) konnte im Darminhalt einer Frau, die ein Carbromal enthaltendes Kombinationspräparat eingenommen hatte, als Abbauprodukt Diäthylacetylarnstoff nachweisen. Dieser ist mit 2-Äthylbutyrylcarbamid identisch.

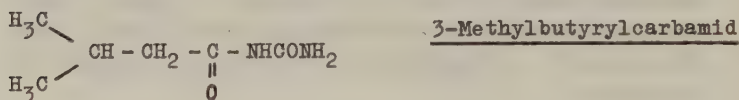


2-Äthylbutyrylcarbamid
(Diäthylacetylarnstoff)

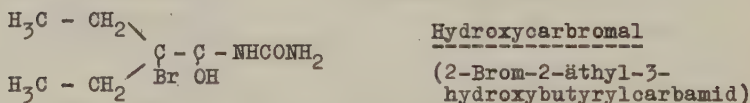
LINDFORS und ROUHONEN (1962) wiesen die gleichen Verbin-

dungen bei akuten Vergiftungen ebenfalls im Harn nach.

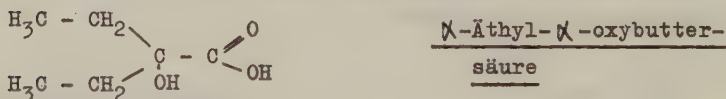
NARAFU (1967) fand nach peroraler Gabe von Bromisoval bei Kaninchen im Harn 3-Methylbutyrylcarbamid.



BUTLER (1964) fand bei Versuchen an Mäusen mit C¹⁴ markiertem Carbromal zwei Metaboliten. Die eine Verbindung entsprach der von TAMMINEN und ALHA (1959) und CURRY (1960) gefundenen; die andere Verbindung erwies sich als ein Hydroxyderivat des Carbromals:



SCHMIDT (1956) isolierte nach peroraler Gabe therapeutischer Carbromalmengen an Versuchspersonen als Abbauprodukt eine stickstofffreie Säure, die er als α-Äthyl-α-oxybuttersäure identifizieren konnte.



Bromierte Harnstoffderivate werden im Organismus schnell entbromiert (CURRY 1960 SCHMIDT 1956; TAMMINEN und ALHA 1959; WOLLHEIM 1958). In Blut, Harn und Organen

können meist nur noch bromfreie Metaboliten nachgewiesen werden (BÄUMLER und RIPPSTEIN 1963; LINDFORS und ROUHONEN 1962; SKRABANEK, CHUNDELA, HYNIE und KACL 1963). Schon SCHÄFER (1910) und IMPENS (1912) fanden nach Carbbromalaufnahme nur Spuren organisch gebundenen Broms im Urin. Auch EDLER (1939) stellte fest, daß organisch gebundenes Brom nur für kurze Zeit und nur in geringer Menge im Harn ausgeschieden wird. BUTLER (1964) beobachtete die höchste Konzentration von Carbbromal im Blut von Mäusen nach 30 Minuten. Danach fiel die Konzentration des unveränderten Wirkstoffes rapide ab.

Das abgespaltene Brom verhält sich im Organismus wie anorganisches Bromid und wird sehr langsam ausgeschieden (BODANSKY und MODELL 1941; TRETOWAN und PAWLOFF 1962; SÖREMARK 1960; HUNTER 1955; PALMER und CLARKE 1933).

Die biologische Halbwertszeit der Bromide in Blut, Harn und Schweiß wird von SÖREMARK (1960) mit 12 Tagen angegeben. STOCKHAMMER (1971) fand bei 3 jungen, gesunden Versuchspersonen nach einmaliger Aufnahme einer therapeutischen Carbbromalmenge von 1 g Halbwertszeiten für die Bromidausscheidung im Harn von 7,13 und 18 Tagen. Noch nach 30 Tagen konnte er im Harn dieser Personen Bromide nachweisen.

NIEDERHUBER (1973) untersuchte, ob sich bei täglicher Aufnahme von 0,5 g Carbbromal die Bromide im menschlichen Organismus anreichern. Die Bromidausscheidung stieg in der ersten Woche stetig auf 87 mg/die an, schwankte in den folgenden zwei Wochen um den Mittelwert von 86 mg/die und nahm in der vierten Woche das 2,2-fache der täglichen Aufnahme an. Die Auswertung ergab, daß zumindest in den ersten drei Wochen eine

Anreicherung im menschlichen Organismus erfolgte. Nach Absetzen der Bromidzufuhr in Form des bromhaltigen Harnstoffderivats Carbromal erfolgte ein exponenteller Bromidabfall im Harn.

II. Ablagerung von Bromiden in den Haaren

Die Ablagerung der Schwermetalle Thallium, Arsen und Blei in den Haaren ist seit langem bekannt. Über die Ablagerung von Bromiden in den Haaren wurde bisher selten berichtet. Die Bromide finden sich bei erhöhter Bromidaufnahme in gesteigerter Konzentration im Schweiß (CORNBLEET 1938). Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß sich auch in Nägeln und Haaren, die als Exkretionskanäle anzusehen sind, die Bromide in erhöhter Menge nachweisen lassen.

Bei Identitätsbestimmungen von Haaren durch Neutronenaktivierungsanalyse konnte BERG (1967) bei zwei Personen, deren Haare morphologisch nicht unterscheidbar waren, in einer Probe einen Brompeak nachweisen.

MACHBERT (1969) hat bei Personen, die regelmäßig bromhaltige Medikamente aufgenommen oder Mißbrauch mit ihnen getrieben hatten, Bromidwerte in Haaren von 5 mg% bis 415 mg% gefunden. Mit der Untersuchung des Bromidgehaltes kann unter Umständen eine Unterscheidung zwischen akuter und chronischer Vergiftung getroffen werden. Bei einer akuten Vergiftung wird der Bromidwert der Haare im Bereich der Norm liegen, da eine Ablagerung noch nicht möglich war. Dagegen liegen bei einem Abusus, entsprechend des hohen Blutwertes, stark erhöhte Bromidwerte vor.

Durch abschnittsweise Untersuchung der Kopfhare kann auch eine länger zurückliegende akute oder chronische Vergiftung mit bromhaltigen Medikamenten nachgewiesen werden. So konnte MACHBERT (1971) eine therapeutische Gabe von Abasin^R, einem bromhaltigen Harnstoffderivat, noch Monate nach Aufnahme feststellen. In einer Giftmordsache war während der Hauptverhandlung die Frage aufgetaucht, ob bei der Angeklagten bei der Ausführung der Tat, sechs Monate vorher, ein Bromismus und damit Zurechnungsunfähigkeit vorgelegen haben könne. Durch abschnittsweise Untersuchung der Kopfhare und unter Berücksichtigung der Wachstumsgeschwindigkeit konnte festgestellt werden, daß zur Tatzeit kein Abusus mit bromhaltigen Medikamenten vorgelegen hat. In den wurzelnahen Proben ließen sich Bromidwerte von 0,9 mg% und 6 mg% nachweisen. Diese erhöhten Bromidwerte erklärten sich durch eine therapeutische Gabe von Abasin^R während der Untersuchungshaft.

III. Anatomie der Haare

An jedem Haar unterscheidet man Spitze, Schaft und Wurzel. Mit dem Schaft ragt es frei über die Oberfläche heraus, mit der Wurzel steckt es in dem sogenannten Follikel oder Haarbalg, einer Einstülpung der Epidermis, die von geschichtetem Bindegewebe umschlossen wird. Die Wurzel sitzt mit ihrem unteren, hutförmig aufgetriebenen Ende der Haarpapille auf, welche eine kugelförmige Erhebung am Follikelboden darstellt und allseitig von dem Bulbus des Haares umschlossen wird. Nach außen mündet der Haarbalg mit einer trichterförmigen Erweiterung, dem sogenannten Follikeltrichter; in diesen öffnen sich auch die das Haar begleitenden Talgdrüsen. Unterhalb dieser Stelle ist der Follikel in der Regel am engsten, im Bereiche desselben treten hauptsächlich die Nerven an den Haarbalg heran, denselben in Form eines Geflechtes umspinnend. Zu den meisten Follikeln zieht ein eigener Muskel, der aus glatten Muskelfasern besteht. Dieselben entspringen meist mit mehreren Zipfeln im Corium knapp unterhalb der Papillarschicht; zu stärkeren Bündeln vereinigt, ziehen sie von hier in leicht S-förmiger Krümmung nach unten und außen derart, daß die dem Haare zugehörigen Talgdrüsen in die Öffnung des Winkels zu liegen kommen, dessen Schenkel einerseits vom Musculus arrector pili und andererseits vom Haarbalg gebildet werden. Ziehen sich die Muskeln der Haare zusammen, so werden die Haare aufgerichtet und die Talgdrüsen entleert. Dieses Phänomen tritt bei plötzlicher Kälte Wirkung in Erscheinung, wird als Cutis anserina bezeichnet und hat offensichtlich den Zweck, die Körperoberfläche mit einer dünnen Fettschicht zu überziehen, so einer allzu raschen Verdunstung entgegenzuarbeiten und auf diese Weise den Körper vor Wärmeverlust zu schützen.

Der Aufbau des Haares ist nach lichtmikroskopischen Methoden in drei Schichten eingeteilt worden: die Schuppenschicht, die Faserschicht und die Markschicht.

Durch eingehende Untersuchungen mit Hilfe der Raster-Elektronen-Mikroskopie (REM) wurden von der Firma Wella neue Einblicke und Erkenntnisse über den Aufbau des menschlichen Haares gewonnen. Die wesentlichen Ergebnisse wurden einer Broschüre der Firma Wella "Zur Struktur des Menschenhaares" entnommen:

Die Cuticula (oder Schuppenschicht), welche aus schuppenförmigen, miteinander verbundenen Keratinzellen gebildet wird, schützt offensichtlich das Haarinnere. Sie besteht aus mehreren Lagen gewölbter dünner Schuppen, die bei menschlichem Haar den Haarumfang weit umfassen und sehr viel größer sind, als man es früher annahm. Fünf bis zehn Lagen dieser Schuppen liegen übereinander und überdecken sich gegenseitig weitgehend. Bei gesundem normalem Haar liegen sie dem Faserstamm (Faserschicht) dicht an und stehen zur Haarachse in einem flachen Winkel. Das Oberhäutchen dient zum Schutz des Haares gegen Austrocknung und gegen das Eindringen von Fremdstoffen von außen. Der so häufig gebrachte Vergleich mit Dachziegeln oder den Schuppen von Fischen und Tannenzapfen muß jedoch eingeschränkt werden. Die Cuticula setzt sich nicht aus kleinen Elementen zusammen, wie dies bei den Ziegeln eines Daches oder der Haut eines Fisches der Fall ist.

Die sich gegenseitig überdeckenden Schuppen des Haares sind so breit, daß sie es teilweise umspannen. Ihre Ränder lassen sich in REM-Aufnahmen auf weite Strecken des Haarumfanges hin verfolgen. Bei einer aus kleinen Elementen gebildeten Cuticula müßten längs gerichtete Unterbrechungen, die die Überlappungsstellen kennzeichnen,

sehr zahlreich vorkommen. Dies ist jedoch sehr viel weniger zu beobachten, als es die alten Dachziegel-, Tannenzapfen- oder Fischschuppen-Vorstellungen erwarten lassen. Die durchschnittliche Breite der Schuppen wird auf wenigstens ein Drittel des Haarumfanges geschätzt, d.h. also auf ca. 50-100 μ .

Flach ausgebreitet wären die Schuppen des menschlichen Haares somit fast quadratisch oder etwas breiter als lang.

Ihre Dicke wurde in elektronenmikroskopischen Aufnahmen mit ca. 0,3 - 0,5 μ , die der gesamten Cuticula mit ca. 3 - 5 μ gemessen. Das Oberhäutchen wird durch mechanische Einwirkungen leicht beschädigt.

Die bisherige Vorstellung über den Aufbau des Haarinneren war, daß die Faserschicht aus "Spindelzellen" bestehe. Die REM-Untersuchungen ergaben ein neues Modell vom Aufbau des menschlichen Haares:

Der Zusammenhalt des Faserstammes und damit die elastischen Eigenschaften der gesamten Haarfaser wird wahrscheinlich weitgehend durch die Kittsubstanz oder kurz Kitt genannt, gewährleistet. Im Kitt eingebettet und durch ihn zu größeren Einheiten den Kabelsträngen verbunden, liegen die Filatin-Kabel. Sie werden von zahlreichen faserkristallin angeordneten Mikrofilamenten aufgebaut. Die Kabel greifen teilweise von einem Kabelstrang zum anderen über und gewährleisten so den Zusammenhalt des Faserstammes im Querschnitt. Für eine weitere Organisationsstufe, die Kabel-Strangbündel, gilt dies in verstärktem Maß; die Kabelstränge wechseln von einem Kabel-Strangbündel zum anderen, so daß auch hier die Verflechtung der Festigkeit der ganzen Haarfaser zugute kommt.

Die sogenannte "Spindelzelle" erwies sich in allen Fällen als ein Zufallsprodukt, das sich aus den zur Auflösung der Haarfaser eingesetzten licht- und elektronenmikroskopischen Methoden notwendig ergeben mußte.

Auch bei der "Markschicht" sind einige Korrekturen durch die REM-Methode angebracht. Im menschlichen Kopfhaar fällt nämlich das Mark keineswegs immer auf. Wo es vorkommt, kann es auf längere Strecken unterbrochen sein. Die REM-Aufnahmen ergaben, daß die im Haar teilweise vorhandenen Mark-Kanäle einmal mit Nestern von anscheinend nicht fertig produzierten Kabeln und ein anderes Mal mit plattenartigen Ablagerungen erfüllt sein können. Man nimmt an, daß dem sogenannten Mark bei menschlichem Kopfhaar nur eine untergeordnete Rolle zukommt.

In der Wurzel finden sich länglich-gedrungene Zellen, denen man eine spindelartige Form nachsagen könnte. Allerdings sind sie wesentlich kleiner als die sog. "Spindelzelle", vor allem sind es wirklich noch Zellen. In diesen werden zunächst die feinen Filamente gebildet, die allmählich in größeren Bündeln die Zellen durchziehen. Die Keratinisierung schreitet fort, die Zelle verhornt und geht dabei zugrunde. Die REM-Aufnahmen zeigen, daß an die Stelle gedrungener Zellen die sehr viel längeren und dünnen Kabel treten. Sie haben sich offensichtlich aus den sogenannten Filamentbündeln mehrerer hintereinanderliegender Zellen gebildet. Der Faserstamm besteht nicht mehr aus einem Geflecht spindelartiger Zellen. Nur im Haarwurzelbereich darf von Zellen gesprochen werden.

IV. HAARWECHSEL UND HAARWACHSTUM

Das Haarwachstum erfolgt bei Mensch und Tier nicht kontinuierlich, sondern zyklisch:

Während der Haarwechsel im Tierreiche sehr häufig das gesamte Haarkleid auf einmal befällt - ein Prozeß, den man als Mauserung bezeichnet -, vollzieht sich derselbe beim Menschen vollkommen unmerklich:

Der Haarzyklus umfaßt eine Wachstumsphase (Anagen-Haare). Während dieser Zeit kontinuierlicher aktiver Haarproduktion, die beim Kopfhaar über 6 Jahre hin andauern kann, steht die Haarwurzel des voll ausgebildeten Haarfollikels tief im Corium oder im oberen subkutanen Fettgewebe. Im Sinne einer holokrinen Drüsensekretion wird aus dem Strom der mitotisch sehr aktiven Haarmatrixzellen in der Haarwurzel das Haar und die innere Wurzelscheide gebildet. Letztere löst sich ihrerseits in der Höhe der Talgdrüsenmündung auf. Das wachsende Anagenhaar ist fest mit der Haarwurzel verbunden und kann nur unter einem distinkten Schmerz ausgezogen werden. Es fällt nicht von selbst aus.

Die Übergangsphase (Katagen-Haare) dauert nur wenige Tage und umfaßt die morphologischen Vorgänge, welche mit Ausbildung des Kolbenhaares ihren Abschluß finden.

Die Ruhephase (Telogen-Haare) ist morphologisch durch das Kolbenhaar charakterisiert, das bis kurz unter der Talgdrüsenmündung aufgerückt und von einem epithelialen Sack umgeben ist. Die Ruhepause dauert beim Kopfhaar jeweils etwa 3 - 4 Monate. Mit Beginn eines neuen Haarzyklus wird von dem betreffenden Haarfollikel bei gleich-

zeitigem Tieferrücken zum Corium eine neue Haarwurzel aufgebaut und ein neues Haar gebildet. Das Kolbenhaar fällt dann schmerzlos aus oder wird ausgekämmt.

Epiliert man mit einer gummiarmierten Arterienklemme am behaarten Kopf simultan ein Haarbüschel und registriert man die prozentuale Verteilung von Anagen-, Katagen-, Telogen-Haarwurzeln und pathologischen Haarwurzelformen, so erhält man den Haarwurzelstatus, der Auskunft über die Haarwachstumskapazität gibt. Normalerweise finden sich etwa 80 - 90 % der Kopfhare im Anagen, 0,5 - 1,0 % im Katagen und etwa 15 % im Telogen. Bei den Körperhaaren sind nur etwa 30 - 60 % in der Wachstumsphase (Anagen). Ein täglicher Verlust von etwa 70 Kolbenhaaren ist daher noch physiologisch. Unter pathologischen Bedingungen können diese Relationen stark verändert sein.

Neben den beschriebenen Terminalhaaren beim erwachsenen Menschen sind die fötalen Lanugohaare zu erwähnen. Diese fallen sämtlich teils intrauterin, teils in den ersten Lebensmonaten aus, ein Vorgang, der mit der Mauserung im Tierreich vergleichbar ist; dann wächst das zweite Flaumhaar, in der Pubertät wandelt es sich zum Terminalhaar um. In weiterer Folge erfolgt der Haarausfall und -ersatz nicht mehr auf einmal, sondern allmählich, so daß junge und alte Haare nebeneinander liegen. Der Einfluß der Geschlechtsdrüsen auf die Behaarung ist allgemein bekannt, STEIN (1935) wies auf den zur Pubertät auftretenden Unterschied in der männlichen und weiblichen Kopfbehaarung durch die Ausbildung von je einer Scheitelecke als Minusvariante des männlichen Haarkleides hin, die auch beim männlichen Frauentypus zu finden ist, während eunuchoiden Männer eine weibliche Haargrenze tragen. Im Alter wandeln sich die bis dahin Lanugotypus aufweisenden Haare

des Naseneinganges und der Ohrmuschel in Dauerhaare um.

Die Lebensdauer der Lanugohaare beträgt einige Monate, jene der Kopfhaare mehrere Jahre, dann erfolgt die Abstoßung und aus derselben Papille die Bildung eines neuen Haares, die Papille rückt dabei nach aufwärts und dies wiederholt sich bis sie nicht mehr imstande ist, ein voll ausgebildetes Haar zu erzeugen.

Die menschlichen Haare wachsen, einerlei, ob sie geschnitten werden oder nicht, am Tage im Durchschnitt 0,2 - 0,3 mm (TROTTER 1923).

V.. HAARKLEIDVERÄNDERUNGEN

1) als System interner Störungen

Verschiedenartigste Erkrankungen innerer Organe gehen mit charakteristischen Veränderungen an der Haut einher.

Erkrankungen endokriner Drüsen, die zu einer Überproduktion männlicher Hormone bei der Frau führen, bewirken eine Überbehaarung im Sinne einer Vermännlichung des Körperhaarkleides (Hirsutismus). Überbehaarung, die nicht auf dieser hormonellen Grundlage entsteht, bezeichnet man zur Unterscheidung vom Hirsutismus als Hypertrichose. Bei Funktionsstörungen der Schilddrüse und bei verschiedenen Wirbelsäulenmißbildungen treten umschriebene Hypertrichosen auf. Die Porphyria cutanea, eine Stoffwechselstörung der Leber ruft ein verstärktes Haarwachstum seitlich an den Wangen und im Bereich zwischen Schläfen und Augenbrauen hervor. Schwere Schädel-Hirnverletzungen können zu allgemeiner Überbehaarung führen.

2) als Hinweis auf Vergiftungen

Als Folge von Vergiftungen kommen Veränderungen des Haarkleides vor: Haarausfall, Farb- und Formveränderungen der Kopfhaare.

Das praktisch bedeutendste tödliche Gift und Haargift ist Thallium, das in Form vor allem der Zelio-Giftkörner und Zelio-Giftpaste zur Mäuse- und Rattenvertilgung dient.

Eine Reihe weiterer Stoffe kann Giftwirkungen auf das Haarkleid ausüben. Hierzu gehören auch bestimmte Medikamente, speziell Mittel, die in der Krebsbehandlung verwendet werden (Zytostatika, Vitamin A in extrem hohen Dosen und gerinnungshemmende Substanzen (Antikoagulantien).

Von den Veränderungen des Haarkleides bei Thalliumvergiftungen steht klinisch der massive Kopfhaarausfall im Vordergrund. Die Giftwirkung erfolgt lediglich an den Haaren, die sich in der Wachstumsphase befinden (MEIERS 1972). Wiederbehaarung setzt bei Überleben der Vergiftung im Verlauf von 2 - 3 Monaten ein.

Dem vermehrten Haarwachstum gegenüber steht das Symptom des Haarausfalls oder Haarmangels. Haarausfall kann als Krankheitsfolge ganz akut auftreten, wobei neben Schädel-Hirnverletzungen (die am Körper eine Hypertrichose hervorrufen können) vor allem Infektionskrankheiten (Typhus, Grippe, Pneumonie, Syphilis u.a.) als auslösend wirksam sind.

Der krankheitsbedingte akute Haarausfall tritt in der Regel erst 10 bis 12 Wochen nach dem schädigenden Ereignis in Erscheinung.

Die wichtigsten krankhaften Ursachen von chronisch-diffusen Haarausfällen sind Mangelkrankheiten (Eiweißmangel, Eisenmangel, Vitaminmangel, agastrisches Syndrom), Hepatopathien, Schilddrüsenfunktionsstörungen, schwere Allgemeinerkrankungen (bösartige Geschwülste, Blutkrankheiten u.a.), verschiedene Erkrankungen des ZNS (Enzephalitis, multiple Sklerose u.a.).

Bei Wirkungen sonstiger Gifte auf das Haarkleid finden sich klinisch z.T. ähnliche Bilder wie bei Thalliumvergiftung.

Die mikroskopische Untersuchung der bei Thalliumvergiftung ausgehenden Haare hat gezeigt, daß der Haarausfall durch ein Abbrechen der Haare im Follikel zustandekommt. Unter der Thalliumwirkung erfolgt eine Störung der Keratinbildung, der Haarschaft verschmälert sich und bricht schließlich ab. Man findet daher bleistiftförmig zugespitzte, zum Teil allerdings auch stumpfe Bruchenden. Als besonderes Charakteristikum zeigen diese dystrophischen Haare oberhalb der Bruchstelle eine dunkle Zone. Diese von WIDY (1959) beschriebene dunkle Marke wird teils durch Pigmenteinlagerung, teils durch Luftblasenbildung erklärt. Jedenfalls handelt es sich um keine Ablagerung von Thallium.

Wurzelbefunde wie bei Thalliumvergiftung finden sich auch bei Vitamin-A-Vergiftung und gelegentlich bei kreisrundem Haarausfall (MEIERS 1972).

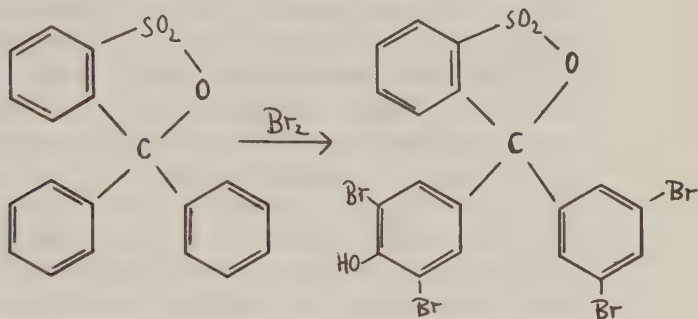
C. EXPERIMENTELLER TEIL

I. Quantitative Bestimmung nach der Methode von Kisser

Zur quantitativen Bromidbestimmung bedienen wir uns der Phenolrotmethode nach GOLDMAN und BYLES (1959), modifiziert von KISSER (1967).

1) Prinzip der Methode

Durch Veraschung wird organisches Material zerstört. Das organisch gebundene Brom wird in Bromide übergeführt. Nach Auflösung in heißem Wasser werden die Bromide durch Chloramin-T-Lösung zu Brom oxydiert. Dieses freigesetzte Brom setzt das Phenolrot zu Tetraphenolblau um.



Die Konzentration des entstandenen Tetraphenolblaus wird spektrophotometrisch bestimmt.

2) Reagentien

2n Sodalösung (10,6 g Na_2CO_3 je 100 ml)
Phenolrot-Pufferlösung (30 mg Phenolrot und 3n g Natriumacetat in dest. Wasser lösen und nach Zusatz von 15 ml Eisessig auf 500 ml auffüllen)

0,2 %ige wässrige Chloramin-T-Lösung
(jeweils unmittelbar vor Gebrauch ansetzen)

0,1n Natriumthiosulfatlösung
(24,82 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ je Liter)

3) Arbeitsvorschrift

2 g Haare werden in einem Nickeltiegel mit 0,2 ml Sodalösung benetzt und im Trockenschrank bei 110°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Anschließend wird das Material im Muffelofen 45 min. lang bei 550°C verascht. Der Rückstand wird in 2 mal 5 ml heißes dest. Wasser aufgenommen und filtriert. 5 ml dieser Lösung (entsprechend 1 g Ausgangsmaterial) werden im Reagenzglas mit 2 ml Phenolrot-puffer versetzt und durchmischt. Hierzu gibt man 0,2 ml Chloramin-T-Lösung. Nach etwa 10 sec. wird überschüssiges Oxydationsmittel (Chloramin-T-Lösung) durch Zusatz von 0,5 ml Natriumthiosulfatlösung zerstört.

Je nach Höhe der Bromkonzentration entsteht so eine schwach bis intensiv blaue Lösung, die von dem gebildeten Bromphenolblau herrührt. Nun wird die Absorptionskurve im sichtbaren Bereich (700-500 nm) geschrieben (Beckmann DK 2) und die Extink-

tion des Absorptionsmaximums bei 590 nm gegen den Blindwert bestimmt. Zur Herstellung des Blindwertes werden 0,1 ml Sodalösung mit 4,9 ml dest. Wasser verdünnt und, wie oben beschrieben, mit Phenolrot-pufferlösung, Chloramin-T-Lösung und Natriumthio-sulfatlösung versetzt.

Zeigt die Absorptionskurve eine höhere Extinktion als 0,8 an, so wird ein Teil des restlichen Fil-trats auf 5 ml verdünnt und die Bromphenolblau-reaktion erneut durchgeführt.

An einer Eichkurve, die mittels bekannter Bromid-konzentrationen hergestellt wurde, und in der die durchschnittlichen Bromverluste während des Arbeits-ganges berücksichtigt sind, werden für die gefunde-nen Extinktionen die μg -Werte ($\mu\text{g Br}^-/\text{ml}$) abgelesen. Aus den Größen $\mu\text{g Br}^-/\text{ml}$, Menge des verwendeten Un-tersuchungsmaterials (ml, g) und Menge des verwen-deten Filtrats (5 ml oder weniger) lassen sich dann an einem programmierten Combitron-Rechner rasch die Bromidkonzentrationen in mg% (mg Br^- pro 100 ml oder 100 g Untersuchungsmaterial) errechnen.

II. Bestimmung des Bromidgehaltes im menschlichen Haar

Es wurden von je 65 weiblichen Personen im Alter von 20 - 70 Jahren im allgemeinen zwei Haarproben entnommen. Von dem langen Enden der Kopfhaare und den Nackenhaaren wurden je 2g zur Untersuchung gebracht. Damit sollte bei Personen, die erhöhte Bromidwerte zeigten, festgestellt werden, inwieweit sich die Bromidwerte in den jüngeren Nackenhaaren von den älteren Kopfhaaren unterscheiden.

Die Bromidwerte wurden mit der auf S. 23 beschriebenen Methode ermittelt.

Bevor die Haare der Bestimmung unterzogen wurden, wurden sie zur Entfernung von Verunreinigungen wie Haarfestigungsmittel u.a. mehrere Male mit Aceton gewaschen.

Von allen Haaproben wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Die Nachweisgrenze bei einer Einwage von 2 g Haaren lag bei etwa 0,2 mg%. Von den erhöhten Bromidwerten wurde der Mittelwert in der folgenden Tabelle angegeben.

Probe Nr.	Alter in Jahren	Beruf	Länge der Kopf- haare in cm	Bromidgehalt in mg%	Länge der Nackenhaare in cm	Bromidgehalt in mg%
1	ca. 50	Verkäuferin	15 - 20	< 0,2	7 - 10	< 0,2
2	45	Hausfrau	15 - 20	< 0,2	7 - 10	< 0,2
3	33	Hausfrau	20	< 0,2	6 - 8	< 0,2
4	25	Stewardess	25 - 30	< 0,2		
5	40	Hausfrau	10	< 0,2		
6	30	Arbeiterin	10 - 15	< 0,2	10	< 0,2
7	55	Hausfrau	10 - 15	< 0,2	5 - 7	< 0,2
8	65	Hausfrau	20 - 30	5,7	10 - 15	5,6
9	30	Verkäuferin	20	< 0,2		
10	38	Angestellte	40 - 50	< 0,2	20 - 30	< 0,2
11	50	Hausfrau	ca. 15	< 0,2	6 - 9	< 0,2
12	20	Angestellte	20	< 0,2	5	< 0,2
13	30	Sekretärin	20 - 25	< 0,2	8 - 12	< 0,2
14	28	Kellnerin	13 - 15	0,8	6 - 8	< 0,2
15	32	Hausfrau	15 - 20	< 0,2	7 - 9	< 0,2
16	23	Kellnerin	17 - 20	6,4	10 - 12	12
17	25	Hausfrau	10 - 15	2,2	7 - 8	3,7
18	45	Hausfrau	20 - 22	1,7	ca. 10	4,0
19	20	Angestellte	35	2	10 - 15	< 0,2
20	47	Hausfrau	10	< 0,2		

41	28	Hausfrau	15 - 20	< 0,2	8 - 10	< 0,2
42	30	Hausfrau	25	< 0,2	10	< 0,2
43	25	Angestellte	10	< 0,2	6	< 0,2
44	25	Hausfrau	30	< 0,2	15	< 0,2
45	28	Hausfrau	15	< 0,2	10	< 0,2
46	30	Angestellte	18	< 0,2	10	< 0,2
47	37	Arbeiterin	25	< 0,2	12	< 0,2
48	21	Hausangestellte	30	< 0,2	18	< 0,2
49	45	Hausfrau	17	< 0,2	10	< 0,2
50	57	Hausfrau	20	0,77	11	0,35
51	33	Hausfrau	10 - 15	< 0,2	7	< 0,2
52	28	Hausfrau	15 - 20	< 0,2	8	< 0,2
53	46	Hausfrau	10 - 12	< 0,2	7	< 0,2
54	29	Angestellte	17 - 22	< 0,2	9	< 0,2
55	31	Hausfrau	10 - 17	< 0,2	7 - 8	< 0,2
56	30	Hausfrau	30 - 35	< 0,2	15	< 0,2
57	48	Hausfrau	20	< 0,2	10	< 0,2
58	35	Lehrerin	10 - 12	< 0,2	8 - 9	< 0,2
59	65	Hausfrau	10	3,24	6 - 8	3,85
60	48	Hausfrau	15	< 0,2		

61	20	Angestellte	25 - 30	< 0,2	13 - 16	< 0,2
62	60	Hotelbesitzerin	10 - 13	< 0,2		
63	34	Friseur	15 - 20	< 0,2	10 - 12	< 0,2
64	40	Hausfrau	10	< 0,2		
65	25	Angestellte	30 - 35	0,33	10 - 13	< 0,2

Tabelle: Untersuchung der Kopf- und Nackenhaare von 65 weiblichen Personen im Alter von 20 bis 70 Jahren

D) DISKUSSION

Obwohl die bromhaltigen Harnstoffderivate Carbromal und Bromisoval seit über 60 Jahren im Handel sind, liegen in der Literatur nur wenige Arbeiten über das Verhalten des aus dem Carbromal abgespaltenen Bromids vor.

Erst in den letzten Jahren haben BERNER (1972) und STOCKHAMMER (1971) im Institut für Rechtsmedizin der Universität Erlangen - Nürnberg eingehende Untersuchungen über Verteilung und Elimination des aus Carbromal und Bromisoval abgespaltenen Bromids durchgeführt. So fand man auch, daß die Bromidelimination einem diurnalem Rhythmus unterliegt.

MACHBERT (1969, 1971) stellte fest, daß sich die Bromide in den Haaren ablagern. Da bei regelmäßiger Aufnahme dieser Medikamente bzw. bei einem Abusus sich die Bromide im Organismus anreichern, entstehen Blutbromidwerte bis 250 mg%. Entsprechend dem Bromidwert im Blut findet eine Ablagerung von Bromiden in den Haaren statt. So kann die Bromidbestimmung in den Haaren zur Unterscheidung akuter und chronischer Intoxikationen mit bromhaltigen Medikamenten dienen. Auch kann bei Berücksichtigung des Haarwachstums eine länger zurückliegende akute bzw. chronische Intoxikation nachgewiesen werden.

RUSCHE (1973) hat festgestellt, daß die Zahl der Intoxikationen mit bromhaltigen Harnstoffderivaten in den letzten Jahren stark angestiegen ist.

Es war deshalb Aufgabe dieser Arbeit die Bromidwerte in den Kopfhaaren einer größeren Zahl von Personen zu bestimmen. Wir untersuchten Kopf- und Nackenhaare von 65 weiblichen Personen im Alter von 20 - 70 Jahren aus dem Raume Erlangen. Bei 52 Personen waren weder in den Kopfhaaren noch in den Nackenhaaren erhöhte Bromidwerte nachzuweisen. 6 Personen (Alter: 25,35,38,42,55,57 Jahre) wiesen meßbare Bromidwerte von 0,33 mg% bis 0,9 mg% auf. Die Bromidwerte von 6 weiteren Personen (Alter: 20,25,30,40, 45,65 Jahre) lagen zwischen 1,7 und 12 mg%.

Nach VITTE (1940) schwanken beim Menschen die Bromidwerte in den Kopfhaaren zwischen 0,2 und 0,7 mg%.

Die Nachweisgrenze der verwendeten Bromidbestimmungsmethode lag bei 0,2 mg%. Danach lagen bei unseren untersuchten 52 Personen die Bromidnormalwerte bei bzw. unter 0,2 mg%.

Nach den Untersuchungen muß angenommen werden, daß zumindest 6 Personen, entsprechend 9%, gelegentlich bromhaltige Medikamente aufgenommen hatten. Die Höhe der gefundenen Werte sprechen für eine Aufnahme, die im therapeutischen Bereich liegen dürfte.

E) ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden Haarproben von 65 weiblichen Personen im Alter von 20 - 70 Jahren aus dem Raum Erlangen auf ihren Bromidgehalt untersucht. Bei 52 Personen lagen die Bromidwerte der Kopfh Haare bei bzw. unter 0,2 mg%. 6 Personen zeigten Bromidwerte von 0,33 bis 0,9 mg% und bei weiteren 6 Personen ergaben sich Werte von 1,7 - 12 mg%. Zumindest bei der letzten Gruppe (9% des untersuchten Personenkreises) wurden bromhaltige Präparate aufgenommen.

F LITERATURVERZEICHNIS

1. BÄUMLER, J., S. RIPPSTEIN:
Über den Nachweis von Carbromal und dessen
Metaboliten.
Arch. Pharm. 296, 301 (1963)
2. BERG, S.:
Sekretspuren und Ausscheidungen
in A. Ponsold: Lehrbuch der gerichtlichen
Medizin S. 505
Thieme, Stuttgart 1967
3. BERNER, H.R.:
Die Bromidelimination nach Aufnahme von
Carbromal in Abhängigkeit von der Tageszeit.
Dissertation Erlangen (1972)
4. BODANSKY, O., W. MODELL:
Excretion and storage of bromidion.
Americ. J. Physiol. 133, 216 (1941)
5. BUTLER, T.:
The metabolic fate of Carbromal (2-bromo-2-
ethyl-butyrylurea).
J. Pharmacol. Exp. Ther. 143, 23 (1964)
6. CORNBLEET, T.:
J. Invest. Dermat. 1, 399 (1968)
zit. nach Bersin Th.: Biochemie der Mineral-
und Spurenelemente.
Akad. Verlagsgesellschaft Frankfurt/Main, 1963

7. CURRY, A.S.:
A metabolite of oarbromal.
Nature (Lond.) 188, 58 (1960)
8. EDLER, W.:
Beiträge zum Verhalten des Adalins im
Stoffwechsel.
Dissertation Bonn (1939)
9. GOLDMANN, E., D. BYLES:
Suggested revision of phenol red method
for bromide.
J. Amer. Water Works Ass. 51, 1051 (1959)
10. HILBERT, R.:
Erfahrungen bei gerichtsmedizinisch-chemischen
Untersuchungen dargestellt am Material des
Instituts für gerichtliche Medizin und Krimina-
listik der Universität Erlangen-Nürnberg der
Jahre 1961 - 65.
Dissertation Erlangen (1967)
11. HUNTER, G.; H.V. SMITH, L.M. TAYLOR:
On the bromide test of permeability of the
barrier between blood and cerebrospinal -
an assessment.
Biochem. J. 56, 588 (1954)
12. IMPENS, E.:
Über die Ausscheidung des Adalins.
Therap. Gegenw. 4, 155 (1912)

13. KISSER, W.:
Über den Nachweis und die quantitative Bestimmung
bromierter Harnstoffderivate in der Toxikologie.
Arch. Toxikol. 22, 404 (1967)
14. LINDFORS, R., A. RUOHONEN:
Gerichtstoxikologische Identifizierung von
Bromisoval, Carbromal und ihren Entbromierungs-
produkten unter Verwendung von Infrarotspek-
troskopie und Dünnschichtchromatographie.
Arch. Toxikol. 19, 402 (1962)
15. MACHEBERT, G.:
Zur Unterscheidung akuter und chronischer
Adalinintoxikationen.
Vortrag auf der 48. Tagung der Deutschen
Gesellschaft für Rechtsmedizin in Berlin
6.- 9.10.1969
16. MACHEBERT, G.:
Ausschluß eines Mißbrauchs von bromhaltigen
Medikamenten zur Tatzeit nach mehreren
Monaten durch Haaruntersuchungen.
Arch. Kriminologie 148, 33 (1971)
17. MEIERS, G.H.:
Haarveränderungen als Hinweis für Vergiftungen.
Kosmetologie 6, 201 (1972)
18. NARAFU, T.:
Studies on debromination of bromacylureides
in vivo.
I. Debromination of Bromural, Carbromal and
Acetylcarbromal.
J. Pharm. Soc. Jap. 87, 357 (1967)

19. NIEDERHUBER, N.:
Die Bromidelimination bei täglicher Carbromal-
aufnahme.
Dissertation Erlangen in Vorbereitung
20. RUSCHE, W.:
Erfahrungen bei chemisch-toxikologischen Unter-
suchungen, dargestellt am Material des Instituts
für Rechtsmedizin der Universität Erlangen-Nürn-
berg der Jahre 1966-1971.
Dissertation Erlangen in Vorbereitung
21. SCHMIDT, Gg.:
Vorkommen und Ausscheidung von α -Äthyl- α -
oxybuttersäure nach Adalinaufnahme.
Arch. exper. Path. Pharmacol. 229, 67 (1956)
22. SKRABANEK, P., B. CHUNDELA, I. HYNIE, K. KACL:
Isolierung und Nachweis von Bromural in der
Toxikologie.
Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 54, 217 (1963)
23. SOREMARK, R.:
Excretion of Bromide Ions by Human Urine.
Acta physiol. scand. 50, 306 (1960)
24. SOREMARK, R.:
Distribution and kinetics of bromide ions
in the mammalian body; some experimental
investigations using Br80m and Br82.
Acta Radiol. (Stockh.) Suppl. 190; 1-114 (1960)

25. STEIN, R.O.:
Haarkrankheiten und kosmetische Hautleiden.
Springer, Wien 1935
26. STOCKHAMMER, D.:
Zur Unterscheidung akuter und chronischer
Intoxikationen mit bromhaltigen Medikamenten.
Dissertation Erlangen 1971
27. TAMMINEN, V., A.R. ALHA:
2-ethylbutyrylurea, a metabolite of 2-bromo-
2-ethylbutyrylurea (Carbromat, Adalin)
Suom. Kemistilehti 34, 9 (1961)
28. TRETHOWAN, W.H., T. PAWLOFF:
A clinical and experimental study of bromide
intoxication, with special reference to
bromureides.
Med. J. Aust. 49, 229 (1962)
29. TROTTER, M.:
The resistance of hair to certain supported
growth stimulants.
Anh. of Dermat. and Syph. I, 93 (1923)
30. WELLA:
Zur Struktur des Menschenhaares.
Roetherdruck, Darmstadt (ohne Jahresangabe)
31. WIDY, W.:
Die Pigmentansammlungen in den Haarwurzeln
bei Thalliumvergiftung.
Hautarzt 10, 216 (1959)

32. WOLLHEIM, F.:

On the elimination of bromine containing
hypnotics.

Acta Pharmacol. (Kbh.) 15, 1 (1958)

33. ZAUN, H.:

Haarkleidveränderungen als Symptom inter-
ner Störungen.

Kosmetologie 6, 197 (1972)

An dieser Stelle bedanke ich mich bei Herrn Prof.
Dr. Dr. E. Weinig für die Überlassung des Themas und
für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes in seinem
Institut.

Herrn Dr. rer. nat. G. Machbert danke ich aufrichtig
für seine vielfältigen und wertvollen Anregungen bei
der Anfertigung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 23. Februar 1936 wurde ich, Mohamed El-Mallah, als 3. Sohn des Kaufmannes Kamel Bekit El-Mallah und seiner Ehefrau Soraya El-Mallah, geb. Aied, in Assiut/Oberägypten geboren.

Dort besuchte ich die Volks-, Mittel- und Oberschule und legte 1957 das Abitur ab. Danach entschloß ich mich, in Deutschland Medizin zu studieren. Nach einem Jahr Probestudium immatrikulierte ich mich 1959 an der Universität München. 1960 wechselte ich an die Friedrich-Alexander-Universität Erlangen und machte dort das Vorphysikum und Physikum, um danach 2 klinische Semester an der Med. Akademie Düsseldorf zu studieren. Anschließend kam ich wieder nach Erlangen zurück und beendete mein Studium mit dem bestandenen Staatsexamen im Juli 1968.

Nach Beendigung meiner Med.-Ass.-Zeit arbeite ich seit dem 1. Jan. 1970 als approbierter Arzt in der Med. Klinik Bamberg. Ich möchte die Facharztausbildung für Innere Medizin beenden.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
